

Ефективність та прогностичне значення основних класів препаратів для лікування ішемічної хвороби серця в осіб віком понад 60 років

Г.П. Войнаровська

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ», м. Київ

Мета дослідження: визначення частоти застосування та асоційованості з тривалістю життя окремих класів та комбінацій препаратів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів віком понад 60 років.

Матеріали та методи. Були проаналізовані 454 історії хвороби пацієнтів віком 60–90 років з ІХС. Усі обстежені були вперше госпіталізовані у стаціонар і в подальшому спостерігалися з основним діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК. Кінцевими точками спостереження вважали останню госпіталізацію на момент 2017 р. або настання кінцевої точки. У якості кінцевої точки було обрано смерть пацієнта, на підставі якої вивчали показник тривалості життя (визначався роком/віком смерті).

Результати. Було визначено, що у 1997–2003 рр. найчастіше призначуваними групами препаратів були: β -блокатори – 64,8%, інгібітори АПФ – 70,2%, АСК (ацетилсаліцилова кислота) – 66,2% та препарати нітрогліцеринового ряду – 36,4%. Статини призначали рідко – 18,9%. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази за даними аналізу стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовували препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%.

Заключення. Отримані результати свідчать, що найбільш ефективними комбінаціями лікування осіб з ІХС, що впливають на тривалість життя, є: комбінації АСК, статини та β -блокатори – $81,4 \pm 3,16$ року; АСК, статини та інгібітори АПФ – $80,1 \pm 1,71$ року; АСК, статини та БКК – $78,7 \pm 4,24$ року. У результаті застосування логістичної регресії нами було побудовано рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована індивідуальна тривалість життя пацієнтів залежно від того, якими препаратами лікують хворого.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, пацієнти літнього віку, особливості лікування.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних і найважливіших проблем сучасної медицини в Україні та світі, оскільки протягом багатьох років залишається провідною причиною погіршення якості життя, інвалідності та смертності працездатного населення [1]. В Україні втрати від серцево-судинних захворювань (ССЗ) є значно більшими, ніж в інших країнах Європи. Наприклад, рівень смертності від ІХС в Україні у 10 разів перевищує аналогічний показник у Франції. В Україні понад 60% смертей людей пенсійного віку зумовлюють ССЗ. Населення неухильно старіє, й актуальність лікування хворих геріатричної групи зростає [2, 3].

Арсенал ліків, які застосовуються у кардіології, – дуже широкий. Доведено здатність знижувати частоту ускладнень та смертність при ІХС мають антитромбоцитарні препарати, статини, β -адреноблокатори та іАПФ (інгібітори ангіотензинперетворювального фермента) [4, 5, 6]. Ефективність даних класів препаратів була доведена у десятках великих клінічних досліджень. Наприклад, за більше ніж

40-річний термін β -адреноблокатори зайняли міцні позиції у фармакотерапії таких ССЗ, як артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність (у тому числі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка), ІХС, серцеві аритмії та інші серцево-судинні порушення. З 70-х років минулого століття міжнародні і європейські суспільства кардіологів для профілактики серцево-судинних ускладнень рекомендують ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у низьких дозах. У 90-і роки ХХ століття були проведені перші масштабні клінічні дослідження з вивчення впливу статинів на різні «жорсткі кінцеві точки», що характеризують серцево-судинну захворюваність і смертність, зумовлені атеросклерозом. За достатньо тривалий проміжок часу накопичилось безліч даних про ефективність іАПФ при різних ССЗ. Ці дані продовжують поповнюватися результатами нових досліджень. Практично немає жодного патологічного стану в кардіології, за якого не були б показані іАПФ. Не так давно (з 1990-х років) приєдналися блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II). Ця група препаратів швидко набула популярності серед лікарів і міцно посіла одне з головних місць у лікуванні серцево-судинної патології [7, 8, 9, 10].

Дослідження ефективності та безпеки означених груп препаратів продовжуються дотепер. Однак слід відзначити, що майже всі дослідження були проведені із залученням осіб середнього віку.

В осіб старшого віку внаслідок підвищеної чутливості до ліків медикаментозне навантаження для цієї категорії хворих має певні обмеження.

Саме тому вкрай важливо проведення досліджень, присвячених визначенню ефективності основних класів препаратів для лікування ССЗ у пацієнтів літнього віку.

Мета дослідження: визначення частоти застосування та асоційованості з тривалістю життя окремих класів та комбінацій препаратів для лікування ІХС у пацієнтів віком понад 60 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані 454 історії хвороби пацієнтів віком 60–90 років з ІХС, які спостерігалися у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» у період з 1997 по 2017 р. За початкову точку спостереження було обрано дату першої госпіталізації у кардіологічне відділення ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ».

Усі обстежені були вперше госпіталізовані у стаціонар і в подальшому спостерігалися з основним діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК. Кінцевими точками спостереження вважали останню госпіталізацію на момент 2017 р. або настання кінцевої точки. У якості кінцевої точки було обрано смерть пацієнта, на підставі якої вивчали показник тривалості життя (визначався роком/віком смерті). Серед включених у дослідження пацієнтів 196 досягли кінцевої точки.

Частота призначення різних класів препаратів у групі дослідження, %

Препарат	1997-2003 рр.	2015-2017 рр.	P
Бета-блокатори	64,8	73,9	<0,05
іАПФ	70,2	63,8	>0,05
АСК	66,2	89,9	<0,05
Сартани	6,75	26,0	<0,05
Статини	18,9	91,0	<0,05
БКК	13,5	45,3	<0,05
Нітрати	36,4	9,24	<0,05
Діуретики	20,2	32,7	<0,05
Метаболічна терапія	83,7	97,3	>0,05

Діагноз основного захворювання встановлювали на підставі загальноклінічних обстежень і спеціальних інструментальних і лабораторних методів відповідно до поточних рекомендацій з діагностики ІХС на етапі обстеження хворих.

Під час проведення дослідження визначали:

а) частоту застосування окремих класів препаратів на граничних етапах спостереження – 1997–2003 рр. та 2015–2017 рр.,

б) частоту призначення різних схем лікування та їхній вплив на тривалість життя осіб літнього віку, хворих на ІХС.

Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм SPSS v.22., STATISTICA 7.0, MedCalc Statical Software v.11.5.0.0. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу у системі Microsoft Excel. Для порівняння частоти виникнення якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса. Застосовували багатofакторну логістичну регресію (з розрахунком відношення шансів (ВШ), відносного ризику (relative risk) – RR та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ)). Для оцінювання прогностичного значення показника застосовували ROC-аналіз, прогностичну силу моделі визначала площа під кривою (AUC).

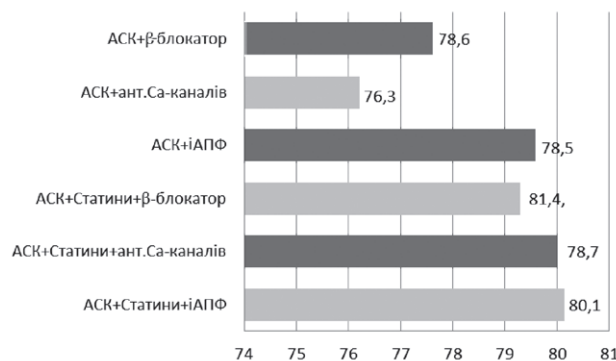
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення тенденцій у лікуванні осіб літнього віку, хворих на ІХС, в період розроблення та широкого впровадження у медичну практику препаратів, що є основою сучасних рекомендацій з профілактики і лікування КВЗ, були проаналізовані терапевтичні схеми та визначена частота застосування окремих класів препаратів у період 1997–2003 та 2015–2017 рр.

Аналіз терапії за класами препаратів, згідно з отриманими даними у 1997–2003 рр., засвідчив, що найчастіше призначуваними групами були:

- β -блокатори (64,8%),
- іАПФ (70,2%),
- АСК (66,2%),
- препарати нітрогліцеринового ряду (36,4%).

Статини призначали рідко (18,9%). Також часто призначали препарати метаболічної дії (83,7%), серед яких у той період переважали рибоксин, тіотріазолін. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статини), за даними аналізу, стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовувались препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%. Зросла поширеність призначення антигіпертензивних препаратів: β -блокаторів (73,9%), блокаторів кальцієвих каналів – БКК (45,3%); застосування інгібіторів АПФ (63,8%) незначно знизилось за рахунок збільшення призначень інгібіторів рецепторів ангіотензину II (26,0%). АСК призначали у 89,9% випадків. Метаболічну терапію проводили майже всім хворим похилого віку з ІХС (97,3%), у більшість випадків призначали:



Тривалість життя осіб літнього віку, які отримували різні комбінації препаратів для лікування ІХС, роки

триметазидин (72%), ранолазин (10,8%), мельдоній (14,5%). Значний відсоток призначення хворим старших вікових груп препаратів метаболічної дії зумовлений віковими особливостями перебігу у них захворювань та змінами фармакодинаміки і фармакокінетики ліків на тлі структурних, метаболічних та функціональних порушень в організмі, який старіє.

Отже, проведений системний аналіз продемонстрував, що частота призначення пацієнтам кардіологічного відділення лікарських засобів окремих фармако-терапевтичних груп залежала переважно від характеру основного захворювання, а також наявності супутньої патології й інших факторів, зокрема, впровадження нових лікарських засобів, рівня інформованості про них, фахового рівня лікарів, економічних чинників тощо (таблиця).

З метою дослідження прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії і оцінювання впливу на прогноз життя було проведено ретроспективний аналіз 196 історій хвороб пацієнтів, які досягли кінцевої точки. У якості кінцевої точки оцінювали серцево-судинну смертність. З'ясовано, що прихильність до терапії становила 76,5 %, це свідчить про високий показник порівняно із populацією середніх вікових груп. Також, зважаючи на те, що пацієнти отримували комбіновану терапію, було проаналізовано тривалість життя хворих, що отримували найбільш типові комбінації препаратів.

Отримані результати свідчать, що найбільша тривалість життя була у хворих, які отримували:

- АСК, статини та β -блокатори – 81,4 \pm 3,16 року,
- АСК, статини та іАПФ – 80,1 \pm 1,71 року,
- АСК, статини та БКК – 78,7 \pm 4,24 року.

У пацієнтів, які вживали АСК та інгібітори АПФ, але не отримували у схемі лікування гіполіпідемічну терапію (статини), тривалість життя становила 78,5 \pm 3,83 року, при призначенні АСК і β -блокаторів – 78,6 \pm 4,82 року, АСК та блокаторів Са-каналів – 76,3 \pm 6,07 року.

Отже, найбільшою тривалістю життя була у хворих, що отримували АСК, гіполіпідемічну (статины) терапію та β-блокатори – 81,4±3,16 року (малоноок).

Отримані у дослідженні EuroHeart Survey дані засвідчили, що відповідно 42% і 16% пацієнтів зі стабільною ІХС отримували два і три антиангінальні препарати. Це важливо, якщо взяти до уваги той факт, що антиангінальні препарати, такі, як β-блокатори, належать до «препаратів номер один» для зменшення вираженості ангінозного болю при ІХС у пацієнтів старшого віку та при поліморбідності.

На другому етапі даного дослідження 196 пацієнтів, які досягли кінцевої точки, розділили на 2 групи залежно від значення залежної змінної – на пацієнтів, які мали тривалість життя більше 80 років, і на пацієнтів, які не дожили до цього віку. У результаті застосування логістичної регресії нами було побудовано рівняння, згідно з яким можна прогнозувати ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують хворого:

$$Y = -0,787 \times \text{Антиаритміки} - 1,57 \times \text{Антикоагулянт} + 2,1 \times \text{АСК} + 0,96 \times \beta\text{-блокатор} - 1,1 \times \text{БКК} - 1,4 \times \text{Діуретик} - 0,33 \times \text{іАПФ} - 0,44 \times \text{Нітрогліцерин} - 0,49 \times \text{Сартани} + 1,26 \times \text{Статины} - 2,14,$$

де Y – теоретична ймовірність дожити до 80 років і більше, вживав препарат – так – 1, ні – 0. Точність моделі – 79%. Належність до групи 0 – «не дожили до 80 років» – визначається моделлю з точністю 90%, а приналежність до групи 1 – «дожили до 80 років і більше» – з точністю 54%, площа під кривою AUC = 0,829 (0,769–0,879), хі-квадрат = 63,7; P<0,001. Модель має дуже хорошу прогностичну силу (AUC = 0,829; P<0,001) порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що свідчить про дуже хорошу оцінку ймовірності дожити до 80 років і більше залежно від комбінації препаратів, якими лікується (лікувався) хворий. Можливість використання корисної моделі у клінічній практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хворий К., чоловік. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. СН-І стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Гіпертрофія ЛШ. Ризик дуже високий. Вживає: АСК – 100 мг, бісопролол – 5 мг, раміприл – 10 мг, розувастатин – 10 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y (індекс теоретичної ймовірності тривалості життя) дорівнює 1,86. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність дожити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-1,86)}) = 0,9.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворого К. дорівнює 0,9 (висока).

Комбінація препаратів, якими лікувався хворий, подовжила йому життя і підвищила ймовірність дожити до 80 років і більше.

Приклад 2. Хвора М., 85 років, жінка. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. СН-ІІА стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Гіпертрофія ЛШ. Ризик дуже високий. Вживає: АСК – 100 мг, еналаприл – 10 мг, небівалол – 5, розувастатин – 10 мг, нітрогліцерин – 0,5 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y-індекс теоретичної ймовірності тривалості життя становить 1,42. Хвора померла у віці 88 років від хронічної серцевої недостатності. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність до-

жити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-1,42)}) = 0,8.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворої М. дорівнює 0,8 (висока).

Комбінація препаратів, якими лікувалася хвора, подовжила її життя і підвищила ймовірність дожити до 80 років і більше.

Приклад 3. Хвора П., 67 років, жінка. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. Пароксизмальна форма фібриляції передсердь. СН-ІІА стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Ризик дуже високий. Вживає: варфарин – 5 мг, валсартан – 160 мг, аміодарон – 100 мг, розувастатин – 10 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y-індекс теоретичної ймовірності тривалості життя становить 3,72. Хвора померла у віці 68 років від гострої серцево-судинної події. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність дожити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-3,73)}) = 0,0.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворої П. дорівнює 0,0 (низька).

Комбінація препаратів, якими лікувалася хвора, не подовжила її життя і не підвищила ймовірності дожити до 80 років і більше.

Запропонований метод дозволить прогнозувати ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують пацієнтів з ІХС у літньому віці.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз терапії за класами препаратів згідно з отриманими даними у 1997–2003 рр., засвідчив, що найчастіше призначуваними групами були: β-блокатори (64,8%), інгібітори АПФ (70,2%), ацетилсаліцилова кислота – АСК (66,2%) та препарати нітрогліцеринового ряду (36,4 %). Статины призначали нечасто – 18,9%.

2. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, за даними аналізу, стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовувались препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%. Зросла поширеність призначення антигіпертензивних препаратів: β-блокаторів (73,9%), блокаторів кальцієвих каналів – БКК (45,3%). Призначення інгібіторів АПФ (63,8%) незначно знизилось за рахунок збільшення призначення інгібіторів рецепторів ангіотензину ІІ (26,0%). АСК призначали у 89,9% випадків.

3. Найбільш ефективними комбінаціями лікування осіб з ІХС, що впливають на тривалість життя, є: комбінації АСК, статины та β-блокатори – 81,4±3,16 року, АСК, статины та іАПФ – 80,1±1,71 року, АСК, статины та БКК – 78,7±4,24 року. У пацієнтів, які вживали АСК та інгібітори АПФ, але не отримували у схемі лікування статинов, тривалість життя становила 78,5±3,83 року, при призначенні АСК і β-блокаторів – 78,6±4,82 року, АСК та БКК – 76,3±6,07 року.

4. У результаті застосування логістичної регресії було побудовано рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована індивідуальна ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують хворого.

Эффективность и прогностическое значение основных классов препаратов для лечения ишемической болезни сердца у лиц старше 60 лет
Г.П. Войнаровская

Цель исследования: определение частоты применения и ассоциированности с продолжительностью жизни отдельных классов и комбинаций препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы. Были проанализированы 454 истории болезни пациентов в возрасте 60–90 лет. Все обследованные были впервые госпитализированы в стационар и в дальнейшем наблюдались с основным диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I–III ФК. Конечными точками наблюдения считали последнюю госпитализацию на момент 2017 г. или наступление конечной точки. В качестве конечной точки была выбрана смерть пациента, на основе которой изучали показатель продолжительности жизни (определялся годом / возрастом смерти).

Результаты. Было показано, что в 1997–2003 гг. чаще всего назначаемыми группами препаратов были: β -блокаторы – 64,8%, ингибиторы АПФ – 70,2%, АСК (ацетилсалициловая кислота) – 66,2% и препараты нитроглицеринового ряда – 36,4%. Статины назначали редко – 18,9%. В 2015–2017 гг. препараты из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, по данным анализа, стали назначать в 91,0% случаев. Почти не применяли препараты нитроглицеринового ряда – 9,24%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее эффективными комбинациями лечения лиц с ИБС, влияющими на продолжительность жизни, были: АСК, статины и β -блокаторы, – $81,4 \pm 3,16$ года; АСК, статины и ингибиторы АПФ – $80,1 \pm 1,71$ года; АСК, статины и блокаторы Са-каналов – $78,7 \pm 4,24$ года. В результате применения логистической регрессии нами было построено уравнение, согласно которому может быть спрогнозирована индивидуальная продолжительность жизни пациентов в зависимости от того, какими препаратами лечат больного.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пациенты пожилого возраста, особенности лечения.

The efficacy and prognostic value of the main classes of drugs for the treatment of ischemic heart disease in persons over 60 years
G.P. Voinarovskaya

The objective: of the work is to determine the frequency of use and association with the life expectancy of individual classes and combinations of drugs for the treatment of ischemic heart disease (IHD) in patients over 60 years of age.

Materials and methods. 454 case histories of patients aged 60–90 years were analyzed. All the examined were first hospitalized in the hospital and were later observed with the main diagnosis of coronary artery disease: stable exertional angina I–III FC. The end points of observation were considered the last hospitalization at the time of 2017 or the onset of the end point. The patient's death, based on which the life expectancy indicator was studied (determined by the year / age of death), was identified as the end point.

Results. It was shown that in 1997–2003, the most commonly prescribed drug classes were: β -blockers (64,8%), ACE inhibitors (ingibitori angiotenzinperetvoryuyuyu enzyme) 70,2%, ASA (acetylsalicylic acid) 66,2% and nitroglycerin preparations (36,4%). Statins were rarely prescribed 18,9%. In 2015–2017, drugs from the group of HMG-CoA reductase inhibitors, according to the analysis, began to be administered in 91,0% of cases. Almost not used nitroglycerin series drugs – 9,24%.

Conclusion. The results indicate that patients receiving ASA, statins and beta blockers – $81,4 \pm 3,16$ years; ASA, statini and ACE inhibitors – $80,1 \pm 1,71$ years; ASC, statins and blockers of Ca-channels $78,7 \pm 4,24$ years. As a result of the use of logistic regression, we constructed an equation according to which the individual life expectancy of patients can be predicted depending on which drugs they treat the patient.

Key words: ischemic heart disease, patients of the elderly, features of treatment.

Сведения об авторе

Войнаровская Галина Петровна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67. E-mail: galka.v@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 280 с.
2. Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2 (46). – С. 113–126.
3. Лутай М.И. Современные принципы медикаментозной лечения стабильной стенокардии // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 32–36.
4. Соколов М.Ю., Талаева Т.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. / М.Ю. Соколов, Т.В. Талаева та ін. // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2016. – С. 8–111.
5. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group // J Hypertens. – 1985. – N 3 (4). – P. 379–392.
6. Жарінова В.Ю. Поширеність основних факторів кардіоваскулярного ризику в осіб літнього віку з ІХС, які померли від кардіоваскулярних захворювань, та прогностична значущість зазначених показників. / В.Ю. Жарінова, Г.П. Войнаровська, І.С. Шаловаленко, В.О. Кузнецова // Семейная медицина №6 (80). – 2018. – С. 30-33
7. Dahlöf B. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 895–906.
8. Furberg C.D. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C.D. Furberg, B.M. Psaty, J.V. Meyer // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 1326–31
9. Krum H. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA-II study / H. Krum, J. Hill, F. Fruhwald [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2006. – № 8. – P. 302–307.
10. Pahor M. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons / M. Pahor, J.M. Guralnik, M.C. Corti, D.J. Foley [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 1995. – N 43. – P. 1191–7.
11. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group // J Hypertens. – 1985. – N 3(4). – P. 379–392.

Статья поступила в редакцию 25.06.2019